April 1986
(edited June 1989)

Carbon Tetrachloride

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for carbon tetrachloride in drinking water is 0.005 mg/L (5 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Carbon tetrachloride (tetrachloromethane) is a volatile organic alkyl halogen that is present in the environment largely because of release from man-made sources. It is a clear, colourless and non-flammable heavy liquid with a characteristic odour.[1] One millilitre of carbon tetrachloride dissolves in 2 L of water; carbon tetrachloride is miscible with many organic solvents.[1] Its vapour pressure is 13 kPa at 25°C.

In Canada, over 25 million kilograms (80% of which are manufactured in this country) are produced annually for use as intermediates in the manufacture of other chlorinated hydrocarbons, principally chlorofluorocarbons or freons. Carbon tetrachloride is also used to a limited extent as an industrial solvent and metal degreasing agent.[2] Use in Canada as a pesticide in the fumigation of grains was suspended in February 1984; under the Hazardous Products Act, carbon tetrachloride may not be contained in any consumer product.

Sources of exposure of Canadians to carbon tetrachloride include fugitive emissions to the air during manufacturing and use, effluents released to water during these processes, effluents leached from hazardous waste sites and residues in foods (primarily imported) from its use as a pesticide.

Exposure

An average concentration of carbon tetrachloride of less than 0.1 µg/L was reported in surface waters from nine locations in the lower Great Lakes region;[3] there were, however, detectable concentrations (usually less than 10 µg/L) in 60% of surface water samples from the St. Clair River near Sarnia, Ontario, in the vicinity of a number of chemical manufacturing industries.[4]

In a national survey of 29 Canadian municipal drinking water supplies conducted in 1979, concentrations of carbon tetrachloride did not exceed the detection limit of 5 µg/L.[5] No concentrations above 1 µg/L were detected in a more recent survey of 10 municipal drinking water supplies in Ontario, including the water supply in the city in which the majority of carbon tetrachloride is manufactured.[6] A maximum concentration of 3 µg/L was detected in the water supply of a southern Ontario municipality after a chemical spill.[7] There is potential for exposure in the home to airborne carbon tetrachloride released from tap water and for dermal exposure during bathing;[8,9] however, available data are insufficient to allow estimation of exposure by these routes.

Although no recent data are available, intake of carbon tetrachloride in food is probably low in Canada. The U.S. Environmental Protection Agency has estimated a daily dietary intake of carbon tetrachloride for an adult to be between 0 and 1.3 µg/d, based on data collected in 1981 to 1982 when carbon tetrachloride was still used, to a limited extent, as a grain fumigating agent.[10]

Intake of carbon tetrachloride from air is much greater than that from food or drinking water. Concentrations of airborne carbon tetrachloride in two Canadian cities averaged 1.1 µg/m^3 over a one-year period, with a range of 0.4 to 1.9 µg/m^3.[11] This is less than the average concentration of 1.5 µg/m^3 reported for 10 U.S. cities[12,13] and is comparable with reported background concentrations of 0.7 to 0.8 µg/m^3 reported in different areas.[13] Concentrations of carbon tetrachloride in indoor air are usually slightly less than concentrations in ambient air.[14,15]

Analytical Methods and Treatment Technology

The U.S. Environmental Protection Agency has determined that the practical quantitation limit (PQL) (based on the ability of laboratories to measure carbon tetrachloride within reasonable limits of precision and

accuracy) is 5 µg/L.[16] This conclusion is supported by work carried out by the Department of National Health and Welfare.[17,18]

Carbon tetrachloride does not appear to be formed in drinking water during the chlorination process,[19] and concentrations are not significantly reduced during conventional drinking water treatment processes.[20] Removal of volatile organic compounds by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption has been estimated to be 90 to 99%, and concentrations of carbon tetrachloride below 1 µg/L are commonly achieved in drinking water using these methods.[16,20]

Health Effects

Carbon tetrachloride is readily absorbed from the gastrointestinal tract (86% in 24 hours in the rat)[21] and the lungs (30 to 50% in monkeys exposed for up to six hours).[22] Dermal absorption, determined by alveolar air sampling, was significant in three human volunteers who immersed their thumbs in carbon tetrachloride for 30 minutes.[23] Carbon tetrachloride is distributed preferentially to fatty tissue and is found in highest concentrations in bone marrow, brain, liver, kidney and blood. Elimination of unchanged carbon tetrachloride in exhaled air and of metabolites in urine is relatively rapid; peak concentrations occur within four hours, and elimination is essentially complete within 24 to 48 hours. Small amounts may be retained in the tissues for up to 20 days.[22] Carbon tetrachloride is metabolized in cell microsomal membranes to a highly toxic trichloromethyl radical that initiates lipid peroxidation, and it binds to and destroys cell enzymes (cytochrome P-450), lipids and proteins in various cell membranes, especially the hepatic endoplasmic reticulum.[24–26] Other metabolic reactions of the free radical include formation of chloroform, carbonyl chloride (phosgene) and carbon dioxide.[27]

In humans, acute effects of ingestion of high doses (5 to 40 mL; 8 to 64 g) of carbon tetrachloride include anorexia, nausea and vomiting, liver and kidney damage, pulmonary oedema, central nervous system depression and cardiac arrhythmias.[28,29] The most serious effects are manifested in the liver; hepatic damage (indicated by enlargement and tenderness, as well as elevated levels of circulating hepatic enzymes, such as serum glutamic–oxaloacetic transaminase) may lead to death within several days to two weeks after ingestion.[28] Chronic exposure to lower doses also causes damage to the liver (liver enlargement, changes in serum enzyme levels, fatty infiltration and centrilobular necrosis) and kidney (necrosis of the renal tubular epithelium).[29] The acute and chronic effects of exposure to carbon tetrachloride are potentiated by ingestion of ethanol and by exposure to acetone, to other alcohols, such as isopropyl or isobutyl alcohol, and to such solvents as n-hexane, n-pentane and n-heptane.[26,30,31]

Liver cancer has been reported in three humans several years after carbon tetrachloride poisoning; however, it is not possible to draw any conclusions on the basis of these data concerning the possible association between carbon tetrachloride and human liver cancer.[10,32] There are few epidemiological studies of populations exposed to carbon tetrachloride for extended periods. Studies that have been conducted have several limitations, including poor statistical power,[33] lack of data on levels and length of exposure[34] and concomitant exposure to other known hepatotoxic agents.[35]

Carbon tetrachloride has caused hepatic tumours (both neoplasms and carcinomas) in rats, mice and hamsters by three different routes of exposure — oral, subcutaneous and inhalation.[36–39] In addition, increased incidence of hemangiosarcomas, carcinomas of the thyroid, multicystic kidneys and mammary tumours in rats[36,37,40] and adrenal tumours in mice[36] has been noted in some experiments. Pronounced differences in the sensitivity of various strains of rats to tumour induction have been observed,[37] and the time to first tumour has generally been short, within 12 to 16 weeks in some experiments.[36,41] The tumour incidence in mice in one study was dose-related.[36]

The most comprehensive carcinogenesis bioassay relevant to the assessment of risk associated with the ingestion of carbon tetrachloride in drinking water is that of the National Cancer Institute (NCI).[36] In this study, doses of 47 and 94 mg/kg bw (males) and 80 and 159 mg/kg bw (females) were administered daily by gavage in corn oil five days per week for 78 weeks to groups of 50 male and 50 female Osborne-Mendel rats (20 animals in control groups; animals sacrificed at 110 weeks). In a similarly conducted bioassay, doses of 1250 and 2500 mg/kg bw were administered daily by gavage in corn oil five days per week to groups of 50 male and 50 female B6C3F$_1$ mice for 78 weeks (20 animals in control groups; animals sacrificed at 90 weeks). In rats, there was a statistically significant increase in the incidence of both hepatocellular carcinomas and hepatic neoplastic nodules; in mice, hepatocellular carcinomas developed in nearly all treated animals.

Carbon tetrachloride has not been found to be mutagenic in bacterial tests either with or without metabolic activation.[42–44] It has caused point mutations and gene recombination in a eukaryotic (yeast) test system;[45] effects on chromosomes or unscheduled DNA synthesis in mammalian cells in *in vitro* or *in vivo* studies have not been demonstrated.[46–48]

Reproduction is adversely affected by high doses of carbon tetrachloride in males and in offspring, with atrophy of the testis, abnormal spermatogenesis and decreases in viability and in weight of offspring at maternally toxic doses. Teratogenic effects have not been observed.[37,49–51]

Classification and Assessment

The carcinogenicity of carbon tetrachloride in animal species is well documented. It has, therefore, been classified in Group II — probably carcinogenic to man (sufficient evidence in animals, inadequate evidence in man) on the basis that it has been shown to be carcinogenic in both sexes of two animal species.[36] Incorporating a surface area correction and using the robust linear extrapolation model, one can calculate that the unit lifetime risk associated with the ingestion of 1 µg/L carbon tetrachloride in drinking water ranges from 3.30×10^{-7} (based on hepatocellular carcinomas in male mice) to 1.04×10^{-6} (based on hepatic neoplastic nodules and hepatocellular carcinomas in male rats)*. The estimated ranges of concentrations in drinking water corresponding to lifetime risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for these same tumour types based on the model described above are as follows:**

Lifetime risk	Concentrations in drinking water (µg/L)
10^{-5}	9.6 – 30
10^{-6}	0.96 – 3.0
10^{-7}	0.096 – 0.30

Rationale

Because carbon tetrachloride is classified as a probable human carcinogen in Group II, the maximum acceptable concentration (MAC) is derived based on consideration of available practicable treatment technology and estimated lifetime cancer risks. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

An MAC of 0.005 mg/L (5 µg/L) for carbon tetrachloride was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The estimated unit lifetime risks associated with the ingestion of 1 µg/L carbon tetrachloride in drinking water range from 3.30×10^{-7} (based on hepatocellular carcinomas in male mice) to 1.04×10^{-6} (based on hepatic neoplastic nodules and hepatocellular carcinomas in male rats). Therefore, the estimated lifetime risk associated with the ingestion of drinking water containing 5 µg/L carbon tetrachloride (i.e., 1.65×10^{-6} to 5.2×10^{-6}) is within a range that is considered to be "essentially negligible."

(2) Available data indicate that concentrations of carbon tetrachloride are not reduced significantly during conventional drinking water treatment processes. However, concentrations of carbon tetrachloride below 1 µg/L can be achieved by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption.

(3) The PQL (based on the ability of laboratories to measure carbon tetrachloride within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.

References

1. Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F. and Otterbein, E.S. (eds.). The Merck index. 10th edition. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ(1983).

2. Environment Canada. Personal communication. Industrial Programs Branch, January (1986).

3. Great Lakes Water Quality Board. An inventory of chemical substances identified in the Great Lakes ecosystem. Vol. I-b. International Joint Commission, Windsor (1983).

4. Munro, J.R., Foster, M.G., Pawson, T., Stelzig, A., Tseng, T. and King, L. St. Clair River Point Source Survey, 1977–1980. Ontario Ministry of the Environment and Environment Canada, Toronto (1985).

5. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

6. Otson, R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. Int. J. Environ. Anal. Chem., 31: 41 (1987).

7. Ontario Ministry of the Environment. Unpublished results of a survey, August 1985 – January 1986 (1986).

8. Brown, H.S., Bishop, D.R. and Rowan, C.A. The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. Am. J. Public Health, 74: 479 (1984).

9. Andelman, J.B. Inhalation exposure in the home to volatile organic contaminants of drinking water. Sci. Total Environ., 47: 443 (1985).

10. U.S. Environmental Protection Agency. Draft criteria document for carbon tetrachloride. Criteria and Standards Division, Office of Drinking Water, Washington, DC (1984).

11. Environment Canada. Toxic organic data summary. Unpublished report, Pollution Measurement Division, Technical Services Branch, Environmental Protection Service, Ottawa, February (1986).

12. Singh, H., Salas, L.J., Smith, A.J. and Shigeishi, H. Measurements of some potentially hazardous organic chemicals in urban environments. Atmos. Environ., 15: 601 (1981).

13. Singh, H.B., Salas, L.J. and Stiles, R.E. Distribution of selected gaseous organic mutagens and suspect carcinogens in ambient air. Environ. Sci. Technol., 16: 872 (1982).

14. Hartwell, T., Zelon, H., Leininger, C., Clayton, C., Crowder, J. and Pellizzari, E. Comparative statistical analysis for volatile halocarbons in indoor and outdoor air. In: Indoor air. Vol. 4. Chemical characterization and personal exposure. Proceedings of the Third International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Stockholm, August 20–24. p. 63 (1984).

* May be an underestimate because of poor survival in mice.

** Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

15. De Bertoli, M., Knöppel, H., Pecchio, E., Peil, A., Rogora, L., Schauenburg, H., Schlitt, H. and Vissers, H. Measurements of indoor air quality and comparison with ambient air: a study on 15 homes in Northern Italy. Commission of the European Communities, Brussels-Luxembourg (1985).

16. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

17. Otson, R. and Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

18. Mann Testing Laboratories. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water. Phase II. Contract report submitted to the Department of National Health and Welfare, July 8 (1983).

19. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 1. U.S. National Research Council, Washington, DC (1977).

20. Love, O.T., Jr. and Eilers, R.G. Treatment of drinking water containing trichloroethylene and related industrial solvents. Am. Water Works Assoc. J., 74: 413 (1982).

21. Paul, B.B. and Rubinstein, D. Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 141: 141 (1963).

22. McCollister, D.D., Beamer, W.H., Atchison, G.J. and Spencer, H.C. The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. J. Pharmacol. Exp. Ther. 102: 112 (1951).

23. Stewart, R.D. and Dodd, H.C. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 25: 439 (1964).

24. Glende, E.A., Jr., Hruszkewycz, A.M. and Recknagel, R.O. Critical role of lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced loss of aminopyrine demethylase, cytochrome P-450 and glucose 6-phosphatase. Biochem. Pharmacol., 25: 2163 (1976).

25. Condie, L.W. Target organ toxicology of halocarbons commonly found contaminating drinking water. Sci. Total Environ., 47: 433 (1985).

26. Plaa, G.L. Toxic responses of the liver. In: Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 2nd edition. J. Doull, C.D. Klaassen and M.O. Amdur (eds.). Macmillan, New York, NY (1980).

27. Shah, H., Hartman, S.P. and Weinhouse, S. Formation of carbonyl chloride in carbon tetrachloride metabolism by rat liver *in vitro*. Cancer Res., 39: 3942 (1979).

28. Dreisbach, R.H. Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment. 11th edition. Lange Medical Publications, Los Altos, CA (1983).

29. Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. Clinical toxicology of commercial products. 5th edition. Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1984).

30. Charbonneau, M., Brodeur, J., Du Souich, P. and Plaa, G.L. Correlation between acetone-potentiated CCl_4-induced liver injury and blood concentrations after inhalation or oral administration. Toxicol. Appl. Pharmacol., 84: 286 (1986).

31. Folland, D.S., Schaffner, W., Ginn, H.E., Crofford, O.B. and McMurray, D.R. Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. Investigation of an industrial outbreak. J. Am. Med. Assoc., 236: 1853 (1976).

32. International Agency for Research on Cancer. Some halogenated organics. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man, 20: 371 (1979).

33. Clark, C.S., Meyer, C.R., Gartside, P.S., Majeti, V.A., Specker, B., Balistreri, W.F. and Elia, V.J. An environmental health survey of drinking water contamination by leachate from pesticide waste dump in Hardeman County, Tennessee. Arch. Environ. Health, 37: 9 (1982).

34. Sonich, C. An epidemiological study of the health effects of the (CCl_4) contamination of the Ohio River. Proc. Am. Water Works Assoc. Annu. Conf., 98: 1 (1978).

35. Blair, A., Decouffe, P. and Grauman, D. Causes of death among laundry and dry cleaning workers. Am. J. Public Health, 69: 508 (1979).

36. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. NCI-CG-TR-2, Department of Health, Education and Welfare Publication No. (NIH) 76-802, Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, Bethesda, MD (1976).

37. Reuber, M.D. and Glover, E.L. Cirrhosis and carcinoma of the liver in male rats given subcutaneous carbon tetrachloride. J. Natl. Cancer Inst., 44: 419 (1970).

38. Della Porta, G., Terracini, B. and Shubik, P. Induction with carbon tetrachloride of liver-cell carcinomas in hamsters. J. Natl. Cancer Inst., 26: 855 (1961).

39. Costa, A., Weber, G., Bartoluni St. Omer, F. and Campana, G. Experimental cancer of carbon tetrachloride in the rat. Arch. De Vicchi Anat. Pat., 39: 303 (1963), cited in reference 32.

40. Alpert, A.E., Arkhangelsky, A.V., Lunts, A.M. and Panina, N.P. Experimental hepatopathies and carcinoma of the breast in rats. Bjull. Eksp. Biol. Med., 74: 78 (1972) (in Russian).

41. Edwards, J.E. Hepatomas in mice induced with carbon tetrachloride. J. Natl. Cancer Inst., 2: 197 (1941).

42. Fishbein, L. Industrial mutagens and potential mutagens. I. Halogenated aliphatic derivatives. Mutat. Res., 32: 267 (1976).

43. Rinkus, S.J. and Legator, M.S. Chemical characterization of 465 known or suspected carcinogens and their correlation with mutagenic activity in the *Salmonella typhimurium* system. Cancer Res., 39: 3289 (1979).

44. Uehleke, H., Werner, T., Greim, H. and Krämer, M. Metabolic activation of haloalkanes and tests *in vitro* for mutagenicity. Xenobiotica, 7: 393 (1977).

45. Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res., 77: 55 (1980).

46. Dean, B.J. and Hodson-Walker, G. An *in vitro* chromosome assay using cultured rat-liver cells. Mutat. Res., 64: 329 (1979).

47. Mirsalis, J.C. and Butterworth, B.E. Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an *in vivo – in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens. Carcinogenesis, 1: 621 (1980).

48. Craddock, V.M. and Henderson, A.R. *De novo* and repair replication of DNA in liver of carcinogen-treated animals. Cancer Res., 38: 2135 (1978).

49. Chatterjee, A. Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. Experientia, 22: 395 (1966).

50. Gilman, M.R. A preliminary study of the teratogenic effects of inhaled carbon tetrachloride and ethyl alcohol consumption in the rat. Dissertation, Drexel University, Philadelphia, PA. Diss. Abstr., 32: 2021B (1971).

51. Kalla, N.R. and Bansal, M.P. Effect of carbon tetrachloride on gonadal physiology in male rats. Acta Anat., 91: 380 (1975).

Avril 1986
(révisé en juin 1989)

Le tétrachlorure de carbone

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable est de 0,005 mg/L (5 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le tétrachlorure de carbone (tétrachlorométhane) est un halogénure d'alkyle volatile, dont la presence dans l'environnement est largement attribuable à des sources anthropiques. C'est un liquide dense, clair, incolore, ininflammable, d'odeur caractéristique.[1] Un millilitre de tétrachlorure de carbone se dissout dans 2 L d'eau; il est miscible avec de nombreux solvants organiques.[1] Sa pression de vapeur est de 13 kPa à 25°C.

Au Canada, on en produit chaque année plus de 25 millions de kilogrammes (dont 80 pour cent sont fabriqués au pays) qui serviront d'agent intermédiaire dans la fabrication d'autres hydrocarbures chlorés, principalement de chlorofluorocarbures ou fréons. Le tétrachlorure de carbone est également employé, dans une faible mesure, comme solvant industriel et agent de dégraissage de pièces métalliques.[2] Son emploi comme fumigeant des grains a été interdit au Canada en février 1984; aux termes de la Loi sur les produits dangereux, aucun produit de consommation ne peut renfermer du tétrachlorure de carbone.

Parmi les sources d'exposition des Canadiens au tétrachlorure de carbone, mentionnons, entre autres, les émissions fugitives dans l'air durant la fabrication et l'utilisation, les effluents déversés dans l'eau durant ces procédés, les effluents de lessivage des décharges de déchets dangereux et les résidus dans les produits alimentaires (surtout importés) imputables à son emploi comme pesticide.

Exposition

Une concentration moyenne de tétrachlorure de carbone de moins de 0,1 µg/L a été décelée dans des eaux superficielles de neuf sites de la région des Grands Lacs inférieurs;[3] toutefois, des concentrations décelables (habituellement inférieures à 10 µg/L) ont été trouvées dans 60 pour cent des échantillons d'eau superficielle de la rivière Sainte-Claire près de Sarnia, en Ontario, dans le voisinage d'un certain nombre d'usines de produits chimiques.[4]

Lors d'une étude nationale portant sur 29 réseaux publics de distribution d'eau potable, réalisée au Canada en 1979, les concentrations de tétrachlorure de carbone ne dépassaient pas la limite de détection de 5 µg/L.[5] Aucune concentration supérieure à 1 µg/L n'a été trouvée lors d'une étude plus récente de 10 réseaux publics de distribution d'eau potable de l'Ontario, incluant celui de la ville où la majeure partie du tétrachlorure de carbone est fabriquée.[6] La concentration maximale de 3 µg/L a été décelée dans une source d'approvisionnement d'une municipalité du sud de l'Ontario après un déversement de produits chimiques.[7] À la maison, il existe des risques d'exposition au tétrachlorure de carbone atmosphérique, provenant de l'eau du robinet, et d'exposition cutanée durant le bain;[8,9] toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'estimer le degré d'exposition par ces voies.

Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée récente, le degré d'ingestion alimentaire de tétrachlorure de carbone est probablement faible au Canada. L'Environmental Protection Agency des États-Unis estime que l'apport alimentaire quotidien de tétrachlorure de carbone chez l'adulte se situe entre 0 et 1,3 µg/jour. Cette évaluation est tirée de données recueillies de 1981 à 1982 alors que le tétrachlorure de carbone était encore utilisé, dans une faible mesure, comme agent de fumigation des grains.[10]

L'adsorption de tétrachlorure de carbone atmosphérique est beaucoup plus élevée que l'exposition attribuable aux aliments ou à l'eau potable. Les concentrations de tétrachlorure de carbone atmosphérique dans deux villes canadiennes s'établissaient, en moyenne, à 1,1 µg/m^3 sur une période de 12 mois, s'échelonnant de 0,4 à 1,9 µg/m^3.[11] Cette valeur est inférieure à la concentration moyenne de 1,5 µg/m^3 signalée pour 10 villes américaines[12,13] et se compare aux concentrations de fond de 0,7 à 0,8 µg/m^3 dont on a fait état

dans diverses régions.[13] Les concentrations intérieures de tétrachlorure de carbone sont d'habitude légèrement inférieures aux concentrations dans l'air ambiant.[14,15]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

D'après l'Environmental Protection Agency des États-Unis, le seuil pratique d'évaluation quantitative du tétrachlorure de carbone (fondé sur la capacité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.[16] Cette conclusion est étayée par des travaux réalisés par le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada.[17,18]

Le tétrachlorure de carbone ne semble pas se former dans l'eau potable durant la chloration,[19] et les concentrations ne sont pas réduites notablement par les techniques habituelles de traitement de l'eau potable.[20] L'élimination de composés organiques volatiles par passage en tour d'aération garnie et par adsorption sur granules de charbon actif serait de l'ordre de 90 à 99 pour cent, de sorte que l'application de ces méthodes permet d'obtenir couramment des concentrations de tétrachlorure de carbone inférieures à 1 µg/L dans l'eau potable.[16,20]

Effets sur la santé

Le tétrachlorure de carbone est facilement absorbé par le tube digestif (86 pour cent en 24 heures chez le rat)[21] et par les poumons (30 à 50 pour cent chez des singes exposés jusqu'à six heures).[22] L'absorption dermique, déterminée par prélèvement de l'air alvéolaire, a atteint une valeur appréciable chez trois volontaires qui ont immergé leur pouce dans du tétrachlorure de carbone pendant 30 minutes.[23] Ce composé se diffuse de manière préférentielle dans les tissus adipeux et se retrouve en concentrations plus élevées dans la moelle osseuse, le cerveau, le foie, le rein et le sang. L'élimination de tétrachlorure de carbone intact avec l'air exhalé et de métabolites dans l'urine se produit assez rapidement; les concentrations maximales sont atteintes dans les quatre heures, et l'élimination est pratiquement complète en 24 à 48 heures. Les tissus peuvent en retenir de petites quantités jusqu'à 20 jours.[22] Le tétrachlorure de carbone est métabolisé dans les membranes microsomales des cellules en un radical trichlorométhyle fortement toxique qui provoque la peroxydation des lipides, qui se lie aux enzymes cellulaires (cytochrome P-450), aux lipides et aux protéines de diverses membranes cellulaires, en particulier le réticulum endoplasmique hépatique et les détruit.[24–26] Ce radical libre subit d'autres réactions métaboliques dont la formation de chloroforme, de chlorure de carbonyle (phosgène) et de dioxyde de carbone.[27]

Chez les humains, les effets aigus de l'ingestion de fortes doses (5 à 40 mL; 8 à 64 g) de tétrachlorure de carbone sont, entre autres, l'anorexie, les nausées et le vomissement, des altérations hépatiques et rénales, l'oedème pulmonaire, la dépression du système nerveux central et l'arythmie cardiaque.[28,29] Les effets les plus graves frappent le foie; les altérations hépatiques (indiquées par une hypertrophie et une sensibilité, ainsi que par des taux élevés d'enzymes hépatiques circulant, comme la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique) peuvent provoquer la mort dans les quelques jours à deux semaines qui suivent l'absorption.[28] L'exposition chronique à de plus faibles doses cause également des altérations du foie (hypertrophie, changements des taux enzymatiques sériques, infiltration graisseuse et nécrose centro-lobulaire) et du rein (nécrose de l'épithélium tubulaire rénal).[29] Les effets aigus et chroniques de l'exposition au tétra-chlorure de carbone sont exacerbés par l'ingestion d'éthanol et par l'exposition à l'acétone, à d'autres alcools, comme l'alcool isopropylique ou isobutylique, et à des solvants comme le n-hexane, le n-pentane et le n-heptane.[26,30,31]

Le cancer du foie a affecté trois personnes plusieurs années après une intoxication par le tétrachlorure de carbone; toutefois, ces données ne permettent de tirer aucune conclusion sur le lien possible entre le tétrachlorure de carbone et le cancer du foie chez les humains.[10,32] On dispose de peu d'études épidémiologiques sur des populations exposées au tétrachlorure de carbone pendant de longues périodes. Les travaux réalisés accusent plusieurs limites, notamment une piètre puissance statistique,[33] le manque de données sur l'ampleur et la durée de l'exposition[34] et l'exposition simultanée à d'autres agents hépatotoxiques connus.[35]

Le tétrachlorure de carbone a provoqué la formation de tumeurs hépatiques (de néoplasmes comme de carcinomes) chez le rat, la souris et le hamster par trois voies d'exposition différentes, soit par voie orale, par voie sous-cutanée et par inhalation.[36–39] De plus, certaines expériences ont mis en évidence une augmentation de l'incidence d'angiosarcomes, de cancers de la thyroïde, de reins multikystiques et de tumeurs de la glande mammaire chez le rat[36,37,40] et de tumeurs de la glande surrénale chez la souris.[36] On a observé des différences marquées dans la sensibilité de diverses souches de rats à l'induction de tumeurs[37] et, en général, dans certaines expériences, le délai d'apparition de la première tumeur a été court, soit dans les 12 à 16 semaines.[36,41] Dans une étude, l'incidence des tumeurs chez la souris était liée à la dose.[36]

La recherche de l'activité biologique la plus exhaustive sur la carcinogenèse, applicable à l'évaluation du risque associé à l'ingestion de tétrachlorure de carbone par l'eau potable, est celle du National Cancer Institute (NCI).[36] Dans cette étude, des

doses d'huile de maïs administrées par gavage à raison de 47 et de 94 mg/kg p.c. par jour (mâles) et de 80 et de 159 mg/kg p.c. par jour (femelles), cinq jours par semaine, à des groupes de rats Osborne-Mendel (50 mâles et 50 femelles) pendant 78 semaines (20 sujets constituaient les groupes témoins; les animaux ont été sacrifiés après 110 semaines). Dans un essai biologique semblable, des doses d'huile de maïs administrées par gavage à raison de 1 250 et de 2 500 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine, à des groupes de souris $B6C3F_1$ (50 mâles et 50 femelles) pendant 78 semaines (20 sujets dans les groupes témoins; les animaux ont été sacrifiés après 90 semaines). Chez le rat, le NCI a décelé une augmentation significative sur le plan statistique de l'incidence tant des hépatomes que des nodules néoplasiques hépatiques; chez la souris, des hépatomes se sont formés chez la plupart des sujets traités.

Le tétrachlorure de carbone n'a pas provoqué de réactions mutagènes dans des essais bactériens, avec ou sans activation métabolique.[42–44] Il a provoqué des mutations ponctuelles et une recombinaison génétique dans un système d'essais eucaryotiques (levure);[45] des études *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas mis en évidence des effets sur les chromosomes ni sur la synthèse non programmée de l'ADN dans des cellules mammaliennes.[46–48]

L'appareil reproducteur est défavorablement touché par de fortes doses de tétrachlorure de carbone chez les mâles et leur progéniture, notamment une atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une baisse de la viabilité et du poids des petits en raison de doses toxiques chez la mère. On n'a pas observé d'effets tératogènes.[37,49–51]

Classification et évaluation

Le pouvoir cancérogène du tétrachlorure de carbone chez les espèces animales est bien étayé. On l'a donc classé dans le Groupe II — substances probable- ment cancérogènes pour l'homme (preuves suffisantes dans le cas des animaux, preuves insuffisantes dans le cas des humains) du fait qu'il s'est avéré cancérogène chez les deux sexes de deux espèces animales.[36] Après incorporation d'un facteur de correction tenant compte de la surface et à l'aide d'un modèle d'extrapolation linéaire robuste, il est possible de déterminer que le risque unitaire à vie, associé à l'ingestion de 1 µg/L de tétrachlorure de carbone par l'eau potable se situe entre $3{,}30 \times 10^{-7}$ (à partir des hépatomes chez la souris mâle) et $1{,}04 \times 10^{-6}$ (à partir des nodules néoplasiques hépatiques et des hépatomes chez le rat mâle).* Voici quelles sont les concentrations de tétrachlorure de carbone dans l'eau potable causant des risques de cancers de même nature, au cours de la vie, qui atteignent 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7} selon le modèle d'extrapolation linéaire mentionné ci-dessus : *

Risque de cancer au cours de la vie	Concentrations dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	9,6 – 30
10^{-6}	0,96 – 3,0
10^{-7}	0,096 – 0,30

Justification

Le tétrachlorure de carbone étant classé parmi les substances du Groupe II — probablement cancérogènes pour l'homme, la concentration maximale acceptable (CMA) a été établie en tenant compte des techniques de traitement pratiques connues et de l'estimation des risques à vie d'apparition de cancer. Comme la CMA doit aussi être mesurable par les méthodes d'analyse connues, le seuil pratique d'évaluation quantitative est aussi pris en ligne de compte dans le calcul de cette concentration.

Par conséquent, la CMA de tétrachlorure de carbone a été fixée à 0,005 mg/L (5 µg/L) à partir des considérations suivantes :

(1) Le risque maximal de cancer au cours de la vie, découlant de la consommation d'eau potable contenant 1 µg/L de tétrachlorure de carbone varie de $3{,}30 \times 10^{-7}$ (d'après l'incidence des hépatomes chez la souris mâle) à $1{,}04 \times 10^{-6}$ (à partir des nodules néoplasiques hépatiques et des hépatomes chez le rat mâle). Par conséquent, le risque calculé de cancer au cours de la vie, découlant de la consommation d'eau potable contenant 5 µg/L de tétrachlorure de carbone (c.-à-d. de $1{,}65 \times 10^{-6}$ à $5{,}2 \times 10^{-6}$) s'inscrit dans une plage de risques qu'on considère comme «fondamentalement négligeable».

(2) Les données disponibles indiquent que les techniques habituelles de traitement de l'eau potable ne parviennent pas à en réduire notablement les concentrations de tétrachlorure de carbone. Toutefois, on estime que des concentrations inférieures à 1 µg/L peuvent être atteintes par passage en tour d'aération garnie et par adsorption sur granules de charbon actif.

(3) Le seuil pratique d'évaluation quantitative du tétrachlorure de carbone (fondé sur la capacité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.

* Peut être une sous-estimation, le degré de survie des souris ayant été faible.

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation moyenne quotidienne d'eau potable = 1,5 L.

Références bibliographiques

1. Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F. et Otterbein, E.S. (éditeurs). The Merck index. 10e édition. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ (1983).

2. Environnement Canada. Communication personnelle. Direction des programmes industriels, janvier (1986).

3. Conseil de la qualité de l'eau des Grands Lacs. An inventory of chemical substances identified in the Great Lakes ecosystem. Vol. 1-b. Commission mixte internationale, Windsor (1983).

4. Munro, J.R., Foster, M.G., Pawson, T., Stelzig, A., Tseng, T. et King, L. St. Clair River Point Source Survey, 1977–1980. Ministère de l'Environnement de l'Ontario et Environnement Canada, Toronto (1985).

5. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

6. Otson, R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. Int. J. Environ. Anal. Chem., 31: 41 (1987).

7. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Résultats non publiés d'une enquête, août 1985 – janvier 1986 (1986).

8. Brown, H.S., Bishop, D.R. et Rowan, C.A. The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. Am. J. Public Health, 74: 479 (1984).

9. Andelman, J.B. Inhalation exposure in the home to volatile organic contaminants of drinking water. Sci. Total Environ., 47: 443 (1985).

10. U.S. Environmental Protection Agency. Draft criteria document for carbon tetrachloride. Criteria and Standards Division, Office of Drinking Water, Washington, DC (1984).

11. Environnement Canada. Toxic organic data summary. Rapport non publié, Division de la mesure de la pollution, Direction des services techniques, Service de la protection de l'environnement, Ottawa, février (1986).

12. Singh, H., Salas, L.J., Smith, A.J. et Shigeishi, H. Measurements of some potentially hazardous organic chemicals in urban environments. Atmos. Environ., 15: 601 (1981).

13. Singh, H.B., Salas, L.J. et Stiles, R.E. Distribution of selected gaseous organic mutagens and suspect carcinogens in ambient air. Environ. Sci. Technol., 16: 872 (1982).

14. Hartwell, T., Zelon, H., Leininger, C., Clayton, C., Crowder, J. et Pellizzari, E. Comparative statistical analysis for volatile halocarbons in indoor and outdoor air. Dans : Indoor air. Vol. 4. Chemical characterization and personal exposure. Proceedings of the Third International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Stockholm, 20–24 août. p. 63 (1984).

15. De Bertoli, M., Knöppel, H., Pecchio, E., Peil, A., Rogora, L., Schauenburg, H., Schlitt, H. et Vissers, H. Measurements of indoor air quality and comparison with ambient air: a study on 15 homes in Northern Italy. Commission des communautés européennes, Bruxelles-Luxembourg (1985).

16. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

17. Otson, R. et Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

18. Mann Testing Laboratories. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water. Phase II. Rapport de contrat présenté au ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada, 8 juillet (1983).

19. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 1. U.S. National Research Council, Washington, DC (1977).

20. Love, O.T., Jr. et Eilers, R.G. Treatment of drinking water containing trichloroethylene and related industrial solvents. Am. Water Works Assoc. J., 74: 413 (1982).

21. Paul, B.B. et Rubinstein, D. Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 141: 141 (1963).

22. McCollister, D.D., Beamer, W.H., Atchison, G.J. et Spencer, H.C. The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. J. Pharmacol. Exp. Ther. 102: 112 (1951).

23. Stewart, R.D. et Dodd, H.C. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 25: 439 (1964).

24. Glende, E.A., Jr., Hruszkewycz, A.M. et Recknagel, R.O. Critical role of lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced loss of aminopyrine demethylase, cytochrome P-450 and glucose 6-phosphatase. Biochem. Pharmacol., 25: 2163 (1976).

25. Condie, L.W. Target organ toxicology of halocarbons commonly found contaminating drinking water. Sci. Total Environ., 47: 433 (1985).

26. Plaa, G.L. Toxic responses of the liver. Dans : Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 2e édition. J. Doull, C.D. Klaassen et M.O. Amdur (éditeurs). MacMillan, New York, NY (1980).

27. Shah, H., Hartman, S.P. et Weinhouse, S. Formation of carbonyl chloride in carbon tetrachloride metabolism by rat liver *in vitro*. Cancer Res., 39: 3942 (1979).

28. Dreisbach, R.H. Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment. 11e édition. Lange Medical Publications, Los Altos, CA (1983).

29. Gosselin, R.E., Smith, R.P. et Hodge, H.C. Clinical toxicology of commercial products. 5e édition. Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1984).

30. Charbonneau, M., Brodeur, J., Du Souich, P. et Plaa, G.L. Correlation between acetone-potentiated CCl_4-induced liver injury and blood concentrations after inhalation or oral administration. Toxicol. Appl. Pharmacol., 84: 286 (1986).

31. Folland, D.S., Schaffner, W., Ginn, H.E., Crofford, O.B. et McMurray, D.R. Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. Investigation of an industrial outbreak. J. Am. Med. Assoc., 236: 1853 (1976).

32. Centre internationale de recherche sur le cancer. Some halogenated organics. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man, 20: 371 (1979).

33. Clark, C.S., Meyer, C.R., Gartside, P.S., Majeti, V.A., Specker, B., Balistreri, W.F. et Elia, V.J. An environmental health survey of drinking water contamination by leachate from pesticide waste dump in Hardeman County, Tennessee. Arch. Environ. Health, 37: 9 (1982).

34. Sonich, C. An epidemiological study of the health effects of the (CCl_4) contamination of the Ohio River. Proc. Am. Water Works Assoc. Annu. Conf., 98: 1 (1978).

35. Blair, A., Decoufle, P. et Grauman, D. Causes of death among laundry and dry cleaning workers. Am. J. Public Health, 69: 508 (1979).

36. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. NCI-CG-TR-2, Department of Health, Education and Welfare Publication No. (NIH) 76-802, Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, Bethesda, MD (1976).

37. Reuber, M.D. et Glover, E.L. Cirrhosis and carcinoma of the liver in male rats given subcutaneous carbon tetrachloride. J. Natl. Cancer Inst., 44: 419 (1970).

38. Della Porta, G., Terracini, B. et Shubik, P. Induction with carbon tetrachloride of liver-cell carcinomas in hamsters. J. Natl. Cancer Inst., 26: 855 (1961).

39. Costa, A., Weber, G., Bartoloni St. Omer, F. et Campana, G. Experimental cancer of carbon tetrachloride in the rat. Arch. De Vicchi Anat. Pat., 39: 303 (1963), cité au renvoi 32.

40. Alpert, A.E., Arkhangelsky, A.V., Lunts, A.M. et Panina, N.P. Experimental hepatopathies and carcinoma of the breast in rats. Bjull. Eksp. Biol. Med., 74: 78 (1972) (en russe).

41. Edwards, J.E. Hepatomas in mice induced with carbon tetrachloride. J. Natl. Cancer Inst., 2: 197 (1941).

42. Fishbein, L. Industrial mutagens and potential mutagens. I. Halogenated aliphatic derivatives. Mutat. Res., 32: 267 (1976).

43. Rinkus, S.J. et Legator, M.S. Chemical characterization of 465 known or suspected carcinogens and their correlation with mutagenic activity in the *Salmonella typhimurium* system. Cancer Res., 39: 3289 (1979).

44. Uehleke, H., Werner, T., Greim, H. et Krämer, M. Metabolic activation of haloalkanes and tests *in vitro* for mutagenicity. Xenobiotica, 7: 393 (1977).

45. Callen, D.F., Wolf, C.R. et Philpot, R.M. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res., 77: 55 (1980).

46. Dean, B.J. et Hodson-Walker, G. An *in vitro* chromosome assay using cultured rat-liver cells. Mutat. Res., 64: 329 (1979).

47. Mirsalis, J.C. et Butterworth, B.E. Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an *in vivo – in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens. Carcinogenesis, 1: 621 (1980).

48. Craddock, V.M. et Henderson, A.R. *De novo* and repair replication of DNA in liver of carcinogen-treated animals. Cancer Res., 38: 2135 (1978).

49. Chatterjee, A. Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. Experientia, 22: 395 (1966).

50. Gilman, M.R. A preliminary study of the teratogenic effects of inhaled carbon tetrachloride and ethyl alcohol consumption in the rat. Thèse, Drexel University, Philadelphie, PA. Diss. Abstr., 32: 2021B (1971).

51. Kalla, N.R. et Bansal, M.P. Effect of carbon tetrachloride on gonadal physiology in male rats. Acta Anat., 91: 380 (1975).